紫锥菊及其提取物调节动物机体免疫功能及其作用机理

胡海燕　陈代文　余　冰　何　军　毛湘冰*

（四川农业大学动物营养研究所，动物抗病营养教育部重点实验室，成都 611130）

摘　要：近年来，大量体内与体外试验研究表明，紫锥菊及其提取物可以提高机体的免疫功能，进而发挥抗炎、抗菌及抗病毒作用。紫锥菊及其提取物对机体免疫功能的调节机制可能涉及细胞表面受体的结合和相关信号通路的活化以及免疫相关因子的表达。本文现将近年来体内和体外试验中紫锥菊及其提取物调节免疫功能的相关研究及可能的作用机制做简要概述。

关键词：紫锥菊及其提取物；动物免疫功能；作用机制

中图分类号：S816　　文献标识码：A　　文章编号：

紫锥菊（*Echinacea*），又称“金花菊”，属于菊科，是一种多年生植物，起源于北美东部，且在北美州作为药用植物已有上百年的历史，并最早用于治疗感冒及上呼吸道感染[1-2]。紫锥菊共有 9 个种，目前已有 3 种在医药界得到广泛使用，即紫花紫锥菊（*Echinacea purpurea*）、狭叶紫锥菊（*Echinacea angustifolia*）、白花紫锥菊（*Echinacea pallida*）[3]。据统计，在美国及欧洲市场，紫锥菊是中草药植物中销售最好的，销售量占据整个中草药市场的 10%[1,4]。近几年，紫锥菊及其提取物的应用已逐渐从临床治疗向动物生产方向转移，且大量体内与体外试验结果显示，紫锥菊及其提取物主要通过增强机体免疫力发挥抗炎、抗细菌和抗病毒等方面的功效。

近年来，紫锥菊及其提取物已作为一种饲料添加剂应用在畜禽生产中，其主要功效体现在提高动物采食量，使动物体重相对增加；增强出生仔畜成活率，减少其畸形率的发生；增强抗病力，减少动物不必要的死亡；抗菌驱虫，保护畜禽机体的健康；提高动物产品品质等方面[5-6]。然而，紫锥菊及其提取物的这些作用都在不同程度上体现了它在免疫功能调节上所发挥的作用。本文就近年关于紫锥菊及其提取物调节免疫功能的相关研究做简要概述，为研究紫锥菊及其提取物发挥功能的机制提供参考，并为其在畜牧生产上的推广应用提供科学依据。

1 紫锥菊及其提取物对动物免疫功能的影响

1.1 体内研究

正常的饲养条件下，在动物饲粮中添加紫锥菊或其提取物有调节其免疫功能的作用。Aly 等[7]在罗非鱼饲料中添加 0.25 mg/kg 紫锥菊提取物可显著提高日增重，也可显著提高血液中溶菌酶的活性。Oskoii 等[8]在虹鳟饲料中添加 0.25%或 0.50%紫锥菊能够提高虹鳟血液中白细胞和淋巴细胞的数量。Arafa 等[9]对断奶幼兔的研究表明，饲喂添加紫锥菊的饲粮可以降低其死亡率，而这一作用与其提高幼兔免疫功能与抗氧化防卫系统有关。Ebrahimi 等[10]以肉鸡为研究对象，分别饲喂添加了有机酸、益生菌或紫锥菊提取物的饲粮，结果表明，与对照组相比，各添加组的脾脏和法氏囊的相对重量均有增加，且以紫锥菊组效果最佳。郝智慧等[11]对肉仔鸡研究中表明，紫锥菊提取物能够提

高肉仔鸡的生长性能，同时还提高了免疫器官指数。牛小飞等[12]研究显示，紫锥菊提取物能明显提高鸡外周血中法氏囊病病毒抗体滴度和细胞因子[如白介素-2（interleukin-2，IL-2）、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α，TNF-α）]含量，并能改善肉鸡的生产性能。倪耀娣等[13]发现紫锥菊可提高雏鸡非特异性 T 细胞的活性、外周血中的 $CD4^+$T 淋巴细胞含量和 $CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞亚群的比例，是一种效果较为明显的免疫调节剂。宋红卫等[14]的研究也表明，紫锥菊提取物是一种效果明显的免疫增强剂，能够促进肉雏鸡免疫器官发育，提高外周血中新城疫抗体的产生。Kim 等[15]研究发现，饲喂添加了紫锥菊饲粮后，BALB/c 小鼠可通过降低脾脏中调节性 T 细胞的数量与功能，增强抗原呈递细胞的功能。吴江涛等[16]用昆明种小鼠进行碳粒廓清试验，结果表明，0.025 μg/g 紫锥菊的氯仿提取物可缓解氢化可的松免疫对昆明种小鼠单核巨噬细胞系统功能的抑制作用。李婉等[17]研究表明，紫锥菊处理可以使免疫抑制小鼠脾脏指数极显著提高。

另外，饲粮中添加紫锥菊或其提取物也可改善疾病感染或攻毒动物的免疫功能。Pourgholam 等[18]研究表明，在饲粮中添加紫锥菊提取物可增强链球菌感染的虹鳟的免疫功能。El-Asely 等[19]研究发现，饲粮中添加紫锥菊提取物可有效增强饲养在含有嗜水气单胞菌水体中罗非鱼的免疫功能。秦志华等[20]研究显示，紫锥菊提取物能够降低迟缓爱德华氏菌攻毒后大菱鲆的死亡率，这与其可显著提高其非特异性免疫功能有关。任永林[21]在鲤鱼的攻毒试验中表明，紫锥菊提取物能有效增强鲤鱼的免疫功能，进而产生对嗜水气单胞菌的强抵抗力。肖正中等[22]以腹腔注射大肠杆菌液小鼠为对象的研究表明，紫锥菊使小鼠的免疫功能显著增强，进而提高了小鼠对大肠杆菌感染的抵抗力。

1.2　体外研究

紫锥菊及其提取物对机体免疫功能的调节不仅在体内试验中得到体现，在体外试验中也得到了证实。Sasagawa 等[23]用紫锥菊提取物处理白血病病人血液 T 细胞时发现，其可抑制 IL-2 的产生，且这一抑制作用具有剂量依赖效应。Zhai 等[24]与 Sullivan 等[25]以鼠腹腔巨噬细胞为对象的研究表明，紫锥菊提取物处理可激活先天免疫反应，并调节细胞中白介素-6(interleukin-6，IL-6)、TNF-α、白介素-12(interleukin-12，IL-12)和一氧化氮（nitric oxide，NO）的产生；而 Yu 等[26]在鸡外周血单核细胞和鼠巨噬细胞系 RAW264.7 的研究中得到了类似的结果。Classen 等[27]的研究表明，紫锥菊提取物对小鼠淋巴细胞 IgM 的产生有影响，并可刺激小鼠肺泡巨噬细胞中 NO 和 IL-6 的产生，且均具有剂量相关性。Groom 等[28]用巨噬细胞作为研究对象发现，紫锥菊提取物可提高巨噬细胞的吞噬作用，并提高了干扰素-γ 的合成。Fast 等[29]的研究表明，紫锥菊提取物能够抑制 Pam3csk4 诱导人类白血病细胞株 THP-1 中 TNF-α 的分泌。Sharma 等[30-31]以痤疮丙酸杆菌和鼻病毒攻毒的体外试验表明，紫锥菊提取物缓解了攻毒诱导的人支气管上皮细胞和皮肤成纤维细胞中炎性细胞因子的产生，并可抑制病原菌的增殖。

通过动物体内和体外的应用研究结果可知，紫锥菊及其提取物具有调节机体炎症因子、淋巴因子以及增强机体抗体等作用，有助于提高动物机体的免疫功能，进而使动物存活率增高，死亡率降低，日增重也相对增加。此外，紫锥菊及其提取物还可以对攻毒动物和免疫抑制动物产生一定的免疫保护能力，即表现出对病原菌产生抵抗力和免疫增强的作用。

2 紫锥菊及其提取物调节免疫功能的机制

分析近年的相关研究结果，紫锥菊及其提取物可能通过以下 3 个途径调节机体的免疫功能：1）通过 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）依耐性机制启动信号机联放大反应，上调了巨噬细胞功能。Sullivan 等[25]以鼠腹腔巨噬细胞为对象进行研究，结果表明，紫锥菊多糖有激活巨噬细胞效应子功能的能力，这一过程中主要是其作为配基与巨噬细胞表面的 TLR4 结合，使细胞内丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）信号通路相关蛋白（如细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinase，ERK）、p38 和氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）活化，最终激活核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）而实现的，并同时发现了这一过程也存在 TLR4 非依赖型机制。徐歆[32]对小鼠巨噬细胞的研究也得到了类似的结果，并进一步发现这一过程还涉及到了 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLRs）的衔接分子髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）和 Toll/白介素-1 受体结构域包含结合体诱导的干扰素 β（Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing interferon-β，TRIF）。2）可作为配体与大麻素受体（cannabinoid receptor-2，CB2）结合，激活相关信号通路，进而发挥其免疫调节作用。Gertsch 等[33]用紫锥菊提取物处理外周血单核细胞的研究表明，紫锥菊提取物调节免疫功能是通过与 CB2 结合，激活环腺苷酸（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）、p38MAPK 和 JNK 通路，并提高 NF-κB 和激活转绿因子-2/环腺苷酸应答元件结合蛋白抗体（activating transcription factor/cAMP-response element binding protein，ATF-2/CREB-1）的活性来实现的。而 Chicca 等[34]以人胚肾细胞系 HEK 为研究对象的试验也得到了类似的结果。3）通过调节细胞免疫相关基因的表达，影响免疫功能发挥。Wang 等[35]采用定向功能性 DNA 微排序系统来测试紫锥菊不同部位的提取物对树突状细胞的影响，结果显示，不同部位的紫锥菊提取物均会影响 *CD*83、*CD*34 和趋化因子（*CCL*2、*CCL*3、*CCL*8、*CDIA*、*CCR*1、*CCR*9 等）的表达。Brush 等[36]研究结果也显示，紫锥菊提取物可以提高 T 细胞上 *CD*69 的表达。

综上，先天性免疫是宿主抵御外来病原菌的第 1 道防线，其中 TLRs 是宿主发挥免疫调节的关键之一，TLR4 是 TLRs 家族中最具有代表性成员之一，能够识别外源病原菌分子，尤其是革兰氏阴性菌分子，在机体天然免疫中发挥着重要作用[37]。CB2 主要分布于免疫组织和细胞，在中枢神经系统中仅有少量表达，主要参与免疫调节作用并与神经退行性病变有关[38]。而紫锥菊及其提取物可以作为配体与受体（TLR4、CB2）结合，激活其下游相关通路，使机体产生一系列的免疫应答反应。此外，紫锥菊及其提取物也可以通过调节机体免疫相关基因，增强机体的防御功能，从而快速及时的阻止机体有害病原菌的入侵。

3 小　结

综上所述，紫锥菊及其提取物可在体内与体外均可调节免疫功能，且以饲料添加剂的形式添加使用也可达到提高动物机体免疫功能的作用，进而增强动物的抗逆性，促进动物的生长。紫锥菊及其提取物调节免疫功能的机制主要涉及到了紫锥菊与细胞表面受体（如 TLR4 和 CB2）的结合和相关信号通路的活化以及免疫相关因子的表达。同时也可以看到，关于紫锥菊及其提取物的研究存

在多方面的不足，即其在家畜上的应用研究较少；调节免疫功能机制的探讨均只限于体外细胞试验，并未在动物体内进一步验证；作为饲料添加剂形式使用的安全性基本未见报道。关于紫锥菊及其提取物的研究，未来应该多集中于这些方面，这将为其安全高效的使用提供理论依据。

参考文献：

[1] MACCHIA M,ANGELINI L G,CECCARINI L.Methods to overcome seed dormancy in *Echinacea angustifolia* DC[J].Scientia Horticulturae,2001,89(4):317–324.

[2] HUDSON J B.Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases[J].Journal of Biomedicine and Biotechnology,2012,doi:10.1155/2012/769896.

[3] CHICCA A,ADINOLFI B,MARTINOTTI E,et al.Cytotoxic effects of *Echinacea* root hexanic extracts on human cancer cell lines[J].Journal of Ethnopharmacology,2007,110(1):148–153.

[4] SKOPIŃSKA-RÓZEWSKA E,STRZELECKA H,WASIUTYŃSKI A,et al.Aqueous and hydro-alcoholic extracts of *Echinacea purpurea* (L) Moench as traditional herbal remedies with immunotropic activity[J].Central-European Journal of Immunology,2008,33(2):78–82.

[5] BARNES J,ANDERSON L A,GIBBONS S,et al.*Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell.,*Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.,*Echinacea purpurea* (L.) Moench):a review of their chemistry,pharmacology and clinical properties[J].Journal of Pharmacy and Pharmacology,2005,57(8):929–954.

[6] GILROY C M,STEINER J F,BYERS T,et al.*Echinacea* and truth in labeling[J].Archives of Internal Medicine,2003,163(6):699–704.

[7] ALY S M,MOHAMMED M F,JOHN G.Echinacea as immunostimulatory agent in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) via earthen pond experiment[C]//Proceedings of the 8th International Symposium on Tilapia in Aquaculture.Cairo:[s.n.],2008.

[8] OSKOII S B,KOHYANI A T,PARSEH A,et al.Effects of dietary administration of *Echinacea purpurea* on growth indices and biochemical and hematological indices in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fingerlings[J].Fish Physiology and Biochemistry,2012,38(4):1029–1034.

[9] ARAFA N M S,SALEM S M A,FARID O A H A.Influence of Echinacea extract pre- or postnatal supplementation on immune and oxidative status of growing rabbits[J].Italian Journal of Animal Science,2010,9(3):e63.

[10] EBRAHIMI H,RAHIMI S,KHAKI P.The effect of organic acid,probiotic and *Echinacea purpurea* usage on gastrointestinal microflora and immune system of broiler chickens[J].Journal of Veterinary Research,2015,70(3):293–299.

[11] 郝智慧,陈杖榴,邱梅,等.不同紫锥菊提取物对肉仔鸡免疫功能影响[J].中兽医医药杂志,2010,29(2):7–11.

[12] 牛小飞,史万玉,倪耀娣,等.紫锥菊对传染性法氏囊疫苗免疫效果的影响[J].畜牧与兽医,2008,40(9):5–8.

[13] 倪耀娣,许丽,杜健.紫锥菊多糖对 IBDV 疫苗免疫雏鸡外周血 T 细胞亚群的影响[J].中国兽医杂志,2014,50(5):57–59.

[14] 宋红卫,李秀菊,岳立.紫锥菊提取物对肉仔鸡免疫功能的影响[J].饲料博览,2014(6):7–10.

[15] KIM H R,OH S K,LIM W,et al.Immune enhancing effects of *Echinacea purpurea* root extract by reducing regulatory T cell number and function[J].Natural Product Communications,2014,9(4):511–514.

[16] 吴江涛,刘珂.紫锥菊提取物对小鼠单核巨噬细胞系统功能的影响[J].烟台大学学报:自然科学与工程版,2001,14(2):131–134.

[17] 李婉,刘水平,史若男,等.紫锥菊提取物对小鼠免疫器官指数及血清溶血素水平的影响[J].中兽医医药杂志,2015,34(6):40–42.

[18] POURGHOLAM R,SHARIF ROHANI M,SAFARI R,et al.Effect of *Echinacea purpurea* extract on the immune system of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and its resistance to Streptococcusis[J].ISFJ,2013,22(3):1–12.

[19] El-ASELY A M,AMIN R A,El-HABASHI N M.Effect of dietary administration of *Echinacea purpurea* on immune responses,histopathological alteration and microbial safety in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) infected with Aeromonas hydrophila[C]//Proceedings of the 5th Global Fisheries and Aquaculture Research Conference.Giza:Faculty of Agriculture,Cairo University,2012:100–114.

[20] 秦志华,董文宾,姜令绪,等.紫锥菊提取物对大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)的非特异性免疫功能的影响[J].海洋与湖沼,2015,46(3):665–669.

[21] 任永林.紫锥菊提取物对鲤生产性能和免疫功能的影响[D].硕士学位论文.雅安:四川农业大学,2008.

[22] 肖正中,邬苏晓.紫锥菊提取物对小鼠免疫功能的影响[J].江苏农业科学,2011,39(3):275–276.

[23] SASAGAWA M,CECH N B,GRAY D E,et al.*Echinacea* alkylamides inhibit interleukin-2 production by Jurkat T cells[J].International Immunopharmacology,2006,6(7):1214–1221.

[24] ZHAI Z L,HANEY D,WU L K,et al.Alcohol extracts of Echinacea inhibit production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by macrophages *in vitro*[J].Food and Agricultural Immunology,2007,18(3/4):221–236.

[25] SULLIVAN A M,LABA J G,MOORE J A,et al.*Echinacea*-induced macrophage activation[J].Immunopharmacology and Immunotoxicology,2008,30(3):553–574.

[26] YU B,LEE T T.Immunostimulant activity of Echinacea extracts *in vitro*[C]//Proceedings of 2010 International Conference on Biotechnology and Food Science.[S.l]:[s.n.],2010:37–41.

[27] CLASSEN B,THUDE S,BLASCHEK W,et al.Immunomodulatory effects of arabinogalactan-proteins from *Baptisia* and *Echinacea*[J].Phytomedicine,2006,13(9/10):688–694.

[28] GROOM S N,JOHNS T,OLDFIELD P R.The potency of immunomodulatory herbs may be primarily dependent upon macrophage activation[J].Journal of Medicinal Food,2007,10(1):73–79.

[29] FAST D J,BALLES J A,SCHOLTEN J D,et al.*Echinacea purpurea* root extract inhibits TNF release in response to Pam_3Csk_4 in a phosphatidylinositol-3-kinase dependent manner[J].Cellular Immunology,2015,297(2):94–99.

[30] SHARMA M,SCHOOP R,SUTER A,et al.The potential use of *Echinacea* in acne:control of *Propionibacterium acnes* growth and inflammation[J].Phytotherapy Research,2011,25(4):517–521.

[31] SHARMA M,SCHOOP R,HUDSON J B.*Echinacea* as an antiinflammatory agent:the influence of physiologically relevant parameters[J].Phytotherapy Research,2009,23(6):863–867.

[32] 徐歆.紫锥菊提取物对小鼠免疫和抗沙门氏菌感染能力的影响及其机理研究[D].博士学位论文.杭州:浙江大学,2014.

[33] GERTSCH J,SCHOOP R,KUENZLE U,et al.*Echinacea* alkylamides modulate TNF-α gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways[J].FEBS Letters,2004,577(3):563–569.

[34] CHICCA A,RADUNER S,PELLATI F,et al.Synergistic immunomopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts[J].International Immunopharmacology,2009,9(7/8):850–858.

[35] WANG C Y,CHIAO M T,YEN P J,et al.Modulatory effects of *Echinacea purpurea* extracts on human dendritic cells:a cell- and gene-based study[J].Genomics,2006,88(6):801–808.

[36] BRUSH J,MENDENHALL E,GUGGENHEIM A,et al.The effect of *Echinacea purpurea*,*Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza glabra* on CD69 expression and immune cell activation in humans[J].Phytotherapy Research,2006,20(8):687–695.

[37] MOLTENI M,GEMMA S,ROSSETTI C.The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation[J].Mediators of Inflammation,2016,2016(7):1–9.

[38] 张淑娟,唐望先.大麻素及其受体在免疫调节中的作用[J].华中科技大学学报:医学版,2014,43(2):236–238,241.

Echinacea and Its Extract: Modulation and Mechanisms on Immune Function of Animals

HU Haiyan　CHEN Daiwen　YU Bing　HE Jun　MAO Xiangbing*

(*Key Laboratory for Animal Disease-Resistant Nutrition of Ministry of Education*, *Institute of Animal Nutrition*, *Sichuan Agricultural University*, *Chengdu* 611130, *China*)

Abstract: Recently, many *in vivo* and *in vitro* studies have demonstrated that *Echinacea* and its extract can enhance immunity of animals, and have the anti-inflammation, anti-microbial and antiviral function. The mechanisms of *Echinacea* and its extract regulating immunity could be derived from the combination of cell-surface receptors, the activation of related signaling pathways and the expression of immune-related genes. Thus, the *in vivo* and *in vitro* related researches of *Echinacea* and its extract on immune function of animals and its possible mechanisms in recent years were reviewed this paper.

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: acatmxb2003@163.com　（责任编辑　菅景颖）

Key words: *Echinacea* and its extract; immune function of animals; mechanisms